

Итоги первого этапа валидации алгоритма ВИЗГ для уточнения стадирования рака предстательной железы до начала лечения

Н.С. Сергеева^{1,2}, Т.Е. Скачкова¹, Н.В. Маршутина¹, К.М. Нюшко¹, И.М. Шевчук³, М.Р. Назиров³, С.А. Пирогов⁴, Е.Ф. Юрков⁴, В.Г. Гитис⁴, Б.Я. Алексеев⁵, А.Д. Каприн⁵

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1;

⁴ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук»; Россия, 127051 Москва, Большой Каретный переулок, 19, стр. 1;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Наталья Сергеевна Сергеева prognoz.06@mail.ru

Введение. Ранее нами был описан алгоритм ВИЗГ (Возраст, Индекс Здоровья предстательной железы, сумма баллов по шкале Глисона, стадия TNM) для уточнения стадирования рака предстательной железы (РПЖ) до начала лечения. Алгоритм был разработан путем логистической регрессии на учебной выборке (УВ) из 337 наблюдений РПЖ. В алгоритм входят данные о возрасте пациентов, уровнях общего простатического специфического антигена (общПСА), свободного ПСА, [-2]проПСА и ранжированный показатель суммы баллов по шкале Глисона (по результатам биопсии) и ранжированный показатель Т (по TNM-классификации).

Цель исследования — валидация ВИЗГ на валидационной выборке (ВВ) из 83 случаев РПЖ.

Материалы и методы. Был проведен ROC-анализ в УВ и ВВ.

Результаты и заключение. Установлено, что площадь под ROC-кривой (AUC), характеризующая способность разделять клинически значимые подгруппы больных (сумма баллов по шкале Глисона в соответствии с патоморфологическим заключением <7/≥7, pT2/pT3, локализованный индолентный РПЖ/локализованный агрессивный РПЖ) для ВИЗГ как в УВ, так и в ВВ, существенно превосходила AUC для общПСА, доли [-2]проПСА в свободном ПСА и индекса здоровья предстательной железы. В то же время во всех клинических подгруппах больных AUC для ВВ была меньше, чем для УВ, что может быть обусловлено существенно меньшим объемом ВВ по сравнению с УВ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, стадирование до лечения, алгоритм ВИЗГ, валидация

Для цитирования: Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Маршутина Н.В. и др. Итоги первого этапа валидации алгоритма ВИЗГ для уточнения стадирования рака предстательной железы до начала лечения. Онкоурология 2019;15(2):42–52.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-42-52

The validation results for APhiGT algorithm for clarification of prostate cancer staging before treatment (first step)

N.S. Sergeeva^{1,2}, T.E. Skachkova¹, N.V. Marshutina¹, K.M. Nushko¹, I.M. Shevchuk³, M.R. Nazirov³, S.A. Pirogov⁴, E.F. Yurkov⁴, V.G. Gitis⁴, B.Ya. Alekseev⁵, A.D. Kaprin⁵

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

⁴Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute), Russian Academy of Sciences; Build. 1, 19 Bol'shoy Karetny Pereulok, Moscow 127051, Russia;

⁵National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

Background. We have previously described an algorithm APhiGT (Age, Prostate Health index, Gleason score, TNM stage) for staging of prostate cancer (PC) before treatment. The algorithm was developed by logistic regression on an educational selection (ES) of 337 PC cases. The algorithm includes data about the age of patients, the levels of total prostate-specific antigen (PSA), free PSA, [-2]proPSA and the ranked data of the Gleason score (by biopsy results) and T (by TNM).

Objective. Validation of APhiGT on the validation selection (VS) of 83 PC cases was carried out in this work.

Materials and methods. ROC analysis was performed in ES and VS.

Results and conclusion. It is established that area under the curve (AUC), characterizing the ability to divide clinically significant subgroups of patients (Gleason score <7 vs. Gleason score ≥7, pT2 vs. pT3, localized indolent PC vs. localized aggressive PC) for APhiGT both in ES and VS was significantly higher than AUC for total PSA, %[-2]proPSA in free PSA and prostate health index. At the same time, in all clinical subgroups of patients AUC for VS was lower than AUC for ES, which may be due to a significantly smaller size of VS compared to ES.

Key words: prostate cancer, staging before treatment, APhiGT algorithm, validation

For citation: Sergeeva N.S., Skachkova T.E., Marshutina N.V. et al. The validation results for APhiGT algorithm for clarification of prostate cancer staging before treatment (first step). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):42–52.

Введение

Ранее нами был описан новый математический алгоритм **ВИЗГ** (Возраст + Индекс Здоровья предстательной железы (ИЗП) + сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) + стадия TNM), полученный методом логистической регрессии при сравнительном анализе до- и послеоперационных клинико-морфологических данных о 337 больных раком предстательной железы (РПЖ) [1–3].

Формула расчета для алгоритма ВИЗГ:

$$\text{ВИЗГ} = 0,025 \times \text{возраст} + 0,01 \times [-2]\text{проПСА}/\text{свПСА} \times \sqrt{\text{общПСА}} + \text{гр. ин. Глисона} + 0,6 \times \text{гр. Т},$$

где: возраст — число полных лет; общПСА (уровень общего простатического специфического антигена (ПСА), нг/мл), свПСА (уровень свободного ПСА, нг/мл) и [-2]проПСА (пг/мл) измерены по калибровке Hybritech и объединены в формулу ИЗП; гр. ин. Глисона (группа индекса Глисона) имеет ранговое значение «1», если индекс Глисона по результатам биопсии ≤6, «2» — если индекс Глисона 7 (3 + 4), «3» — если индекс Глисона 7 (4 + 3) и «4» — если индекс Глисона ≥8; гр. Т (группа Т) имеет ранговое значение «1», если по предварительному (дооперационному) обследованию диагностировали T1N0 или T2N0, ранговое значение «2» при T3N0.

Ранее было показано, что алгоритм ВИЗГ превосходит традиционно используемые до начала лечения клинико-морфологические признаки в способности различать клинически значимые группы больных. Так, площадь под ROC-кривой (AUC) для дуального разделения патоморфологического индекса Глисона <7 и ≥7 для показателя ВИЗГ (AUC 0,86) существенно превосходила этот показатель для общПСА (AUC 0,65) и ИЗП (AUC 0,67); для категорий pT2 и pT3 наблюдалась аналогичная закономерность — ВИЗГ (AUC 0,80) оказался продуктивнее показателей общПСА (AUC 0,75) и ИЗП (AUC 0,77) [1].

Была создана компьютерная программа, рассчитывающая ВИЗГ и дающая вероятность агрессивного/индолентного РПЖ с обоснованием прогноза демонстраций решающих правил [4].

Следующим закономерным шагом в исследовании клинической значимости алгоритма ВИЗГ стала его валидация на независимой выборке больных.

Цель исследования — валидация алгоритма ВИЗГ на независимой выборке больных.

Материалы и методы

В исследование были включены данные о первичных больных с верифицированным диагнозом РПЖ и с уровнями ПСА <30 нг/мл по калибровке Всемирной организации здравоохранения (ARCHITECT i1000SR, Abbott, США), которым была выполнена радикальная простатэктомия. В учебную выборку (УВ) вошли данные о 337 пациентах, проходивших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2007 по 2015 г. По этой выборке и был разработан алгоритм ВИЗГ. В валидационную выборку (ВВ) вошли данные о 83 пациентах (60 пациентов — МНИОИ им. П.А. Герцена и 23 пациента — Институт урологии, филиалы НМИЦ радиологии) за период с 2016 по 2018 г. УВ и ВВ были сопоставимы по возрасту (табл. 1).

Учитываемые дооперационные данные о пациентах включали степень дифференцировки опухолевой ткани по результатам биопсии (6–12 точек) согласно шкале Глисона, лабораторные параметры (уровни общПСА, свПСА, [-2]проПСА), классификацию опухоли TNM по результатам клинического обследования, возраст. После операции пациенты были охарактеризованы по pTNM-классификации [5], включая оценку агрессивности опухоли по шкале Глисона в соответствии с патоморфологическим заключением. К агрессивным опухолевым процессам относили случаи РПЖ с категорией pT3 или выявлением в биоптатах степени дифференцировки опухоли по шкале

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики больных РПЖ учебной и валидационной выборок

Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients with prostate cancer in the training and validation samples

Характеристика Characteristic	Учебная выборка Training sample		Валидационная выборка Validation sample	
	Индолентный РПЖ (n = 124) Indolent PC (n = 124)	Агрессивный РПЖ (n = 213) Aggressive PC (n = 213)	Индолентный РПЖ (n = 21) Indolent PC (n = 21)	Агрессивный РПЖ (n = 62) Aggressive PC (n = 62)
Возраст, лет: Age, years: M ± SD медиана median min—max	61,16 ± 6,48 61 41—74	63,67 ± 6,69 64 46—85	63,1 ± 5,12 63 55—74	64,0 ± 6,09 64 46—76
Категория (после лечения), n: Category (after treatment), n:				
локализованный индолентный РПЖ (pT2a—c, сумма баллов по шкале Глисона <7) localized indolent PC (pT2a—c, Gleason score <7)	124		21	
локализованный агрессивный РПЖ (pT2a—c, сумма баллов по шкале Глисона ≥7) localized aggressive PC (pT2a—c, Gleason score ≥7)		82		19
местно-распространенный РПЖ (pT3) locally advanced PC (pT3)		88		34
РПЖ с N+ PC with N+		43		9
Стадия T, n: T stage, n:				
T1—T2ab	76	72	11	21
T2c	43	82	10	29
T3a	5	32		4
T3b		27		8
Стадия pT, n: pT stage, n:				
pT2ab	10	6	4	3
pT2c	114	77	17	17
pT3a		67		26
pT3b		63		16
Сумма баллов по шкале Глисона по данным биопсии, n: Biopsy-based Gleason score, n:				
<7	117	89	20	32
7, в том числе: 7, including:	7	100		19
7 (3 + 4)	7	59		12
7 (4 + 3)		41		7
>7		24		11
Сумма баллов по шкале Глисона по данным патоморфологического исследования, n: Pathomorphological examination-based Gleason score, n:				
<7	124	28	21	6
7, в том числе: 7, including:		155		39
7 (3 + 4)		96		18
7 (4 + 3)		58		20
>7		30		17

Примечание. РПЖ — рак предстательной железы.

Note. PC — prostate cancer.

Глисона 7 и более или с сочетанием этих 2 факторов. В случаях с категорией рТ2 и индексом Глисона ≤ 6 наблюдение признавали индолентным РПЖ. Распределение больных РПЖ по клинически значимым категориям (до и после лечения) для УВ и ВВ было сходным (см. табл. 1).

Сывороточные уровни общПСА (нг/мл), свПСА (нг/мл), [-2]проПСА (пг/мл) как в УВ, так и в ВВ оценивали хемилюминесцентным методом с использованием системы иммунохимического анализа Beckman Coulter Access 2 (США) по калибровке Hybritech. На их основе были рассчитаны доли свПСА (%свПСА), [-2]проПСА (% [-2]проПСА) и ИЗП по следующим формулам:

$$\begin{aligned} \%свПСА &= (\text{свПСА (нг/мл)} / \text{общПСА (нг/мл)}) \times 100 \%, \\ \%[-2]\text{проПСА} &= ([-2]\text{проПСА (нг/мл)} / \text{свПСА (нг/мл)}) \times 100 \%, \\ \text{ИЗП} &= [-2]\text{проПСА} / \text{свПСА} \times \sqrt{\text{общПСА}}. \end{aligned}$$

Статистический анализ данных проводили с использованием программ SPSS Statistics 17.0 и Microsoft Excel. При предоставлении средних (по группам) величин маркеров рассчитывали ошибку среднего. Достоверность различий (p) между клиническими группами больных РПЖ по величине показателей оценивали с применением критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

На первом этапе работы мы сравнили УВ и ВВ по уровням ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмам (ИЗП и ВИЗГ) в разных группах больных (табл. 2–4) с целью выяснить, насколько различаются эти выборки.

В табл. 2 представлены данные, касающиеся ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов в группах больных с разным индексом Глисона в соответствии с патоморфологическим заключением после оперативного вмешательства (рГл). Для каждой из клинических подгрупп была рассчитана достоверность различий по критерию Стьюдента (p). Очевидно, что по ряду признаков УВ и ВВ были сопоставимы. Так, уровни ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов увеличивались в УВ и ВВ с ростом рГл, хотя их средние значения, медианы и диапазоны различались (см. табл. 1). В большинстве клинических подгрупп достоверность различий по ПСА-ассоциированным параметрам и алгоритмам не была достигнута ($p > 0,05$). Исключение составляли подгруппы с рГл 7 (3 + 4) и 7 (4 + 3), в которых уровни %[-2]проПСА и общПСА (соответственно) в УВ и ВВ достоверно различались (см. табл. 2).

Сходные данные получены при анализе ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов в группах

больных РПЖ, различающихся по рТ. Действительно, как в УВ, так и в ВВ уровни ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов увеличивались с ростом рТ от рТ2ab до рТ3b. Достоверность различий между выборками была достигнута в подгруппе рТ2с для [-2]проПСА и в подгруппе рТ3а для общПСА, %[-2]проПСА и ИЗП (см. табл. 3).

Аналогичный анализ был проведен для клинических подгрупп «локализованный индолентный РПЖ» и «локализованный агрессивный РПЖ» (см. табл. 3). В соответствии с представленными данными достоверность различий между УВ и ВВ наблюдалась по параметрам %[-2]проПСА и ИЗП. По остальным параметрам и подгруппам УВ и ВВ были сходными с разной степенью достоверности (см. табл. 4).

Таким образом ВВ по своим характеристикам является реальной и адекватной для валидации алгоритма ВИЗГ.

С учетом вышесказанного мы осуществили сравнительный ROC-анализ с подсчетом AUC для УВ и ВВ в отношении ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов, оценивая их способность различать клинически значимые группы больных (рТ2 vs. рТ3, рГл < 7 vs. рГл ≥ 7 , индолентный РПЖ vs. агрессивный РПЖ) (см. рисунок, табл. 5). AUC во всех клинических подгруппах в УВ оказалась больше, чем в ВВ. В то же время как в УВ, так и в ВВ AUC для алгоритма ВИЗГ была реально больше, чем для общПСА, %[-2]проПСА и ИЗП. Так, AUC алгоритма ВИЗГ для деления случаев рТ2 и рТ3 в ВВ составила 0,778 (против 0,801 в УВ), превышая наибольшую в этой категории AUC общПСА, равную 0,631. AUC алгоритма ВИЗГ для деления наблюдений с рГл < 7 и рГл ≥ 7 в ВВ составила 0,745 (против 0,862 в УВ), превышая наибольшую в этой категории AUC общПСА, равную 0,644. AUC алгоритма ВИЗГ для деления случаев локализованного индолентного и локализованного агрессивного РПЖ для ВВ составила 0,640, превышая наибольшую в этой категории AUC общПСА, равную 0,545 (см. табл. 5).

Обсуждение

Ранее нами был описан алгоритм ВИЗГ, полученный путем логистической регрессии и предназначенный для стадирования РПЖ до начала лечения [1].

Этот алгоритм включал ИЗП (т.е. уровни общПСА, свПСА и [-2]проПСА), ранжированный показатель индекса Глисона (по данным биопсии), ранжированный показатель Т (по TNM-классификации) и возраст больного.

Было показано, что ВИЗГ превосходит все ПСА-ассоциированные маркеры и алгоритмы (долю свПСА, [-2]проПСА, долю [-2]проПСА в свПСА и ИЗП) по способности различать клинически значимые группы пациентов: рТ2 vs. рТ3, рГл < 7 vs. рГл ≥ 7 , локализованный индолентный РПЖ vs. локализованный

Таблица 2. Сравнение УВ и ВВ больных раком предстательной железы по сумме баллов по шкале Глисона, оцененной по результатам патоморфологической экспертизы
Table 2. Comparison of TS and VS patients with prostate cancer per Gleason score evaluated using pathomorphological expertise

Сумма баллов по шкале Глисона по данным патоморфологического исследования Pathomorphological examination-based Gleason score	Параметр Parameter	общПСА, нг/мл TotPSA, ng/ml		Доля [-2]проПСА, % [-2]proPSA percentage, %		ИЗП, ед. PHI		ВИЗГ, ед. ARPhiGT	
		УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS
<7 n (УВ) = 152 n (ТС) = 152 n (ВВ) = 27 n (ВС) = 27	X ± m	10,1 ± 0,5	10,0 ± 1,2	2,0 ± 0,1	1,8 ± 0,1	61,7 ± 2,4	54,2 ± 4,8	3,87 ± 0,0	3,9 ± 0,1
	Медиана Median	8,2	7,8	1,9	1,7	58,2	48,2	3,8	3,7
	Диапазон Range	0,5–29,6	3,3–23,8	0,4–5,4	1,0–2,8	5,2–151,8	25,7–134,2	3,1–6,0	3,3–5,6
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,919		0,060		0,162		1,000	
		12,7 ± 0,7	15,5 ± 1,6	2,2 ± 0,1	1,7 ± 0,1	75,6 ± 3,6	64,7 ± 5,7	4,7 ± 0,1	4,3 ± 0,3
7 (3 + 4) n (УВ) = 96 n (ТС) = 96 n (ВВ) = 18 n (ВС) = 18	X ± m	10,7	14,7	2,0	1,7	71,4	62,5	4,5	3,9
	Медиана Median	10,7	14,7	2,0	1,7	71,4	62,5	4,5	3,9
	Диапазон Range	0,5–35,8	5,4–30,1	0,3–5,9	0,8–3,1	4,8–195,5	29,8–104,2	3,2–7,1	3,4–7,7
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,131		< 0,001		0,109		0,156	
		15,1 ± 1,2	11,3 ± 1,4	2,6 ± 0,2	3,4 ± 1,8	95,1 ± 7,4	109,0 ± 56,4	5,8 ± 0,1	5,3 ± 0,6
7 (4 + 3) n (УВ) = 58 n (ТС) = 58 n (ВВ) = 20 n (ВС) = 20	X ± m	13,3	9,4	2,3	1,6	87,6	41,1	5,9	4,6
	Медиана Median	13,3	9,4	2,3	1,6	87,6	41,1	5,9	4,6
	Диапазон Range	0,7–36,6	4,2–26,4	0,7–6,3	0,6–38,6	10,7–339,6	20,0–1204,4	3,5–7,9	3,2–15,1
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,042		0,656		0,807		0,353	
		17,7 ± 1,6	13,0 ± 2,3	2,5 ± 0,2	2,2 ± 0,4	104,6 ± 10,0	77,6 ± 14,5	6,7 ± 0,2	6,1 ± 0,4
>7 n (УВ) = 30 n (ТС) = 30 n (ВВ) = 17 n (ВС) = 17	X ± m	16,1	10,1	2,3	1,9	92,6	67,2	6,8	6,1
	Медиана Median	16,1	10,1	2,3	1,9	92,6	67,2	6,8	6,1
	Диапазон Range	5,1–35,5	0,7–38,4	1,4–5,1	1,0–8,5	34,3–280,6	8,2–265,2	3,7–8,6	3,4–9,3
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,097		0,495		0,134		0,147	
		17,7 ± 1,6	13,0 ± 2,3	2,5 ± 0,2	2,2 ± 0,4	104,6 ± 10,0	77,6 ± 14,5	6,7 ± 0,2	6,1 ± 0,4

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: УВ – учебная выборка; ВВ – валидационная выборка; ПСА – простатический специфический антиген; общПСА – общий ПСА; ВИЗГ – возраст, индекс здоровья предстательной железы (ИЗП), сумма баллов по шкале Глисона; X ± m – среднее значение ± стандартная ошибка среднего (SE).
Note. Here and in Tables 3–5: TS – training sample; VS – validation sample; PSA – prostate-specific antigen; totPSA – total PSA; ARPhiGT – age, prostate health index (PHI), Gleason score; X ± m – mean value ± standard error (SE).

Таблица 3. Сравнение УВ и ВВ больных раком предстательной железы по критерию pT
Table 3. Comparison of TS and VS patients with prostate cancer per the pT criterion

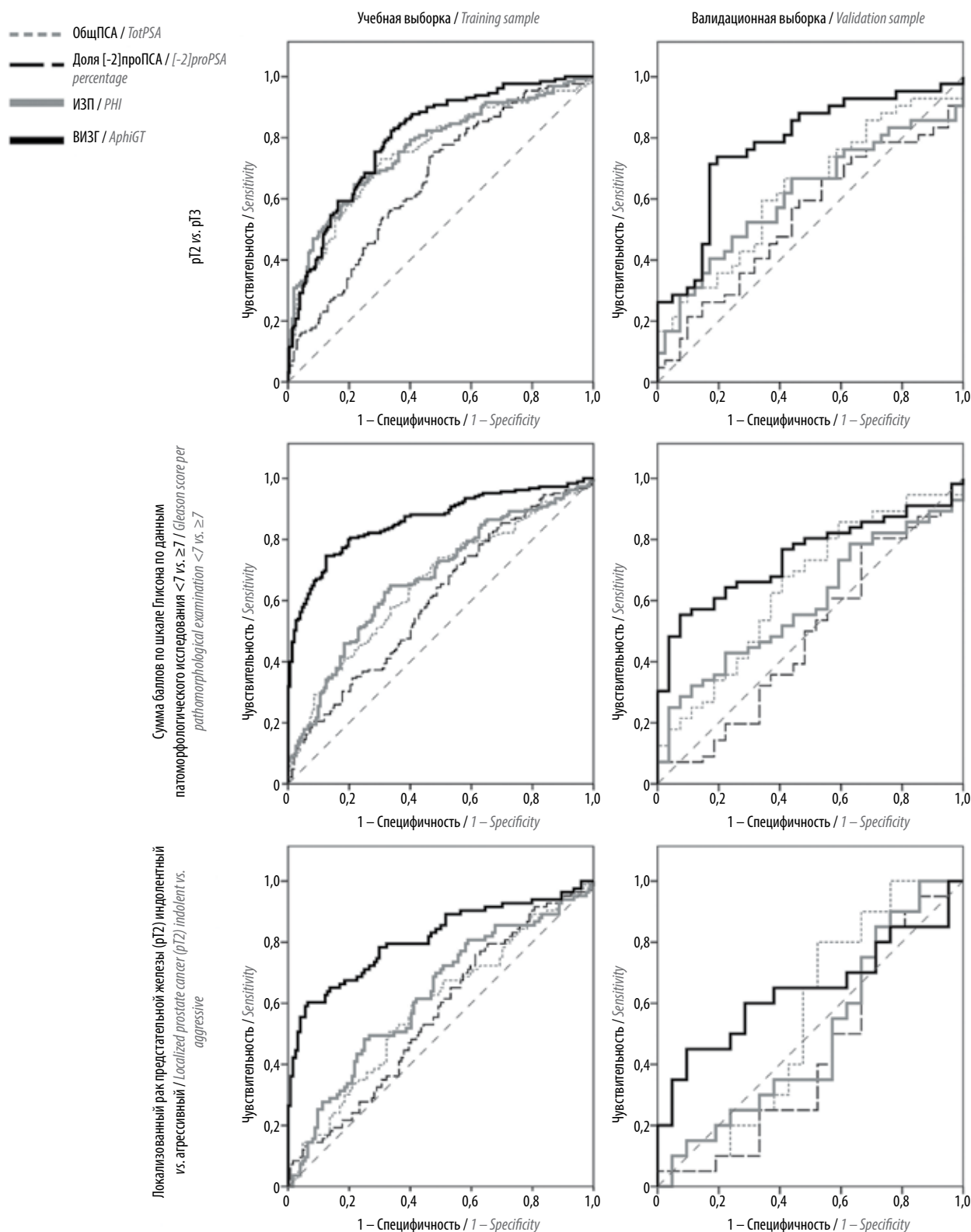
pT	Параметр Parameter	общПСА, нг/мл TotPSA, ng/ml		Доля [-2]проПСА, % [-2]proPSA percentage, %		ИЗП, ед. PHI		ВИЗГ, ед. APhGI	
		УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS
pT2ab n (УВ) = 16 n (TS) = 16 n (ВВ) = 7 n (VS) = 7	X ± m	8,7 ± 1,0	10,6 ± 2,2	2,0 ± 0,3	1,6 ± 0,2	58,3 ± 8,9	48,0 ± 3,3	4,2 ± 0,3	3,7 ± 0,2
	Медиана Median	7,6	10,1	1,7	1,6	52,4	44,7	3,6	3,6
	Диапазон Range	0,5–17,6	3,8–20,5	0,8–5,4	1,1–2,5	13,3–151,8	38,2–61,7	3,1–6,7	3,3–4,9
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,425		0,259		0,295		0,162	
pT2c n (УВ) = 191 n (TS) = 191 n (ВВ) = 34 n (VS) = 34	X ± m	9,8 ± 0,4	10,4 ± 1,0	2,0 ± 0,1	1,8 ± 0,1	60,2 ± 1,9	55,5 ± 4,6	4,2 ± 0,1	4,1 ± 0,2
	Медиана Median	8,3	8,4	1,9	1,7	58,2	42,0	3,9	3,8
	Диапазон Range	1,2–35,5	3,3–23,8	0,3–4,8	1,0–3,1	4,8–141,4	25,7–134,2	3,12–7,99	3,32–6,47
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,625		0,010		0,346		0,721	
pT3a n (УВ) = 67 n (TS) = 67 n (ВВ) = 26 n (VS) = 26	X ± m	15,6 ± 1,0	11,5 ± 1,3	2,5 ± 0,1	1,8 ± 0,3	92,5 ± 5,7	57,9 ± 9,3	5,2 ± 0,2	5,2 ± 0,3
	Медиана Median	13,5	11,4	2,2	1,6	85,5	46,9	4,7	4,6
	Диапазон Range	0,7–34,8	0,7–25,1	0,8–5,1	0,6–8,5	18,0–280,6	8,2–265,2	3,4–8,6	3,2–9,3
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,015		0,036		0,002		0,880	
pT3b n (УВ) = 63 n (TS) = 63 n (ВВ) = 16 n (VS) = 16	X ± m	17,5 ± 1,0	18,3 ± 2,3	2,7 ± 0,1	4,4 ± 2,2	106,6 ± 6,8	158,8 ± 67,9	5,8 ± 0,2	5,8 ± 0,7
	Медиана Median	16,9	17,2	2,4	2,1	99,8	92,8	5,9	4,8
	Диапазон Range	0,5–36,6	6,3–38,4	0,8–6,3	1,2–38,6	23,4–339,6	37,0–1204,4	3,4–8,5	3,4–15,1
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,744		0,443		0,447		1,000	

Таблица 4. Сравнение УВ и ВВ больных РПЖ по критерию агрессивности процесса
Table 4. Comparison of TS and VS patients with prostate cancer per the process aggressiveness criterion

Клинический статус Clinical status	Параметр Parameter	общПСА, нг/мл TotPSA, ng/ml		Доля [-2]проПСА, % [-2]proPSA percentage, %		ИЗП, ед. PHI		ВИЗГ, ед. AphiGT	
		УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS	УВ TS	ВВ VS
Локализованный индолентный РПЖ Localized indolent PC n (УВ) = 124 n (TS) = 124 n (ВВ) = 21 n (VS) = 21	X ± m	9,1 ± 0,5	10,6 ± 1,5	2,0 ± 0,1	1,8 ± 0,1	55,8 ± 2,4	55,7 ± 5,8	3,8 ± 0,1	3,8 ± 0,1
	Медиана Median	7,8	7,8	1,9	1,8	52,0	48,8	3,7	3,7
	Диапазон Range	0,5–27,9	3,3–23,8	0,4–5,4	1,0–2,8	5,2–151,8	25,7–134,2	3,1–5,6	3,3–5,6
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,330		0,247		0,963		0,926	
	X ± m	10,8 ± 0,7	10,4 ± 1,2	2,1 ± 0,1	1,7 ± 0,1	66,0 ± 3,0	53,6 ± 5,3	4,8 ± 0,1	4,4 ± 0,3
Локализованный агрессивный РПЖ Localized aggressive PC n (УВ) = 82 n (TS) = 82 n (ВВ) = 19 n (VS) = 19	Медиана Median	9,9	8,9	2,0	1,6	62,8	42,0	4,7	3,9
	Диапазон Range	1,3–35,5	4,2–23,5	0,3–4,8	1,0–3,1	4,8–134,9	28,2–104,2	3,2–8,0	3,3–6,5
	p (УВ vs. ВВ) p (TS vs. VS)	0,739		0,003		0,046		0,138	

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы.

Note. PC – prostate cancer.



ROC-анализ для показателей общПСА, доли [-2]проПСА, ИЗП и ВИЗГ для дуального разделения клинически значимых прогнозов рака предстательной железы. ПСА — простатический специфический антиген; общПСА — общий ПСА; ВИЗГ — возраст, индекс здоровья предстательной железы (ИЗП), сумма баллов по шкале Глисона
 ROC analysis of totPSA, [-2]proPSA percentage, PHI and AphiGT for dual division of clinically significant prostate cancer prognoses. PSA — prostate-specific antigen; totPSA — total PSA; AphiGT — age, prostate health index (PHI), Gleason score

Таблица 5. Сравнение AUC по результатам ROC-анализа для ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов
Table 5. AUC comparison per the results of ROC analysis for PSA-associated markers and algorithms

Характеристика Characteristic	n		AUC по ROC-анализу (95 % доверительный интервал) AUC per ROC analysis (95 % confidence interval)			
			ОбщПСА, нг/мл TotPSA, ng/ml	Доля [-2]проПСА, % [-2]proPSA percentage, %	ИЗП, ед. PHI	ВИЗГ, ед. AphGT
pT	pT2	pT3				
Учебная выборка Training sample	207	130	0,752 (0,697–0,807)	0,658 (0,600–0,717)	0,767 (0,714–0,820)	0,801 (0,754–0,848)
Валидационная выборка Validation sample	41	42	0,631 (0,511–0,751)	0,541 (0,415–0,666)	0,611 (0,488–0,735)	0,778 (0,676–0,880)
Сумма баллов по шкале Глисона Gleason score	<7	≥7				
Учебная выборка Training sample	152	185	0,653 (0,595–0,711)	0,603 (0,542–0,663)	0,672 (0,615–0,730)	0,862 (0,823–0,901)
Валидационная выборка Validation sample	27	56	0,644 (0,517–0,771)	0,481 (0,345–0,618)	0,589 (0,465–0,714)	0,745 (0,642–0,849)
Агрессивность локализо- ванного рака предстатель- ной железы (pT2) Aggressiveness localized prostate cancer (pT2)	Индолент- ный Indolent	Агрессивный Aggressive				
Учебная выборка Training sample	124	83	0,588 (0,509–0,668)	0,562 (0,483–0,641)	0,623 (0,544–0,701)	0,811 (0,747–0,875)
Валидационная выборка Validation sample	21	20	0,545 (0,361–0,730)	0,433 (0,252–0,614)	0,493 (0,311–0,675)	0,640 (0,464–0,817)

Примечание. AUC – площадь под кривой.
Note. AUC – area under the curve.

агрессивный РПЖ, о чем свидетельствовали результаты ROC-анализа (AUC) [1].

В настоящей работе осуществлена валидация алгоритма ВИЗГ для ВВ ($n = 83$) по сравнению с УВ ($n = 337$), на которой и был разработан алгоритм ВИЗГ. Параметрами сравнения были общПСА, доля [-2]проПСА и ИЗП (объединяющий все 3 ПСА-ассоциированных маркера).

Сравнение УВ и ВВ по этим ПСА-ассоциированным маркерам и алгоритмам в клинически значимых подгруппах больных, различающихся по рГл, рТ и агрессивности опухолевого процесса, показало, что ВВ является адекватной и имеет отличия от УВ разной степени достоверности (p) для различных клинических подгрупп, маркеров и алгоритмов. Был проведен ROC-анализ в УВ и ВВ для всех ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов, включая ВИЗГ. Установлено, что AUC, характеризующая способность разделять клинически значимые подгруппы больных

($pГл < 7$ vs. $pГл \geq 7$, $pТ2$ vs. $pТ3$, локализованный индолентный РПЖ vs. локализованный агрессивный РПЖ), для ВИЗГ как в УВ, так и в ВВ существенно превосходила AUC для общПСА, доли [-2]проПСА и ИЗП. В то же время необходимо отметить, что во всех клинических подгруппах больных AUC для ВВ была ниже, чем в УВ. Последний факт может быть обусловлен существенно меньшим объемом ВВ по сравнению с УВ.

Заключение

Для ВВ объемом 83 наблюдения РПЖ в сравнительном аспекте с УВ объемом 337 наблюдений осуществлена валидация алгоритма ВИЗГ с оценкой его способности различать клинически значимые случаи РПЖ до начала лечения. По результатам ROC-анализа с оценкой AUC ВИЗГ подтвердил свое преимущество перед общПСА, долей [-2]проПСА в свПСА и ИЗП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Алексеев Б.Я. и др. Индекс ВИЗГ — новый мультипараметрический показатель для рака предстательной железы. Онкоурология 2016;12(4):89–95. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-94-103. [Sergeeva N.S., Skachkova T.E., Alekseev B.Ya. et al. APHIG: a new multiparameter index for prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(4):89–95. (In Russ.)].
2. Alekseev B., Skachkova T., Sergeeva N. et al. MP53-09 New algorithm APHIGT for prostate cancer staging. AUA 2018. The Moscone Center. San Francisco, CA, USA. May 18–21, 2018. J Urol 2018;199(4 Suppl):e707. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.1680.
3. Сергеева Н.С., Гитис В.Г., Юрков Е.Ф. и др. Способ прогнозирования стадии и агрессивности рака предстательной железы до операции по лабораторным и клиническим параметрам. Патент на изобретение. RU 2614501 C1. МПК G01N 33/48 от 28.03.2017. [Sergeeva N.S., Gitis V.G., Yurkov E.F. et al. A method for predicting the stage and aggressiveness of prostate cancer before surgery on laboratory and clinical parameters. Patent for invention. RU 2614501 C1. IPC G01N 33/48 of 03/28/2017. (In Russ.)].
4. Скачкова Т.Е., Сергеева Н.С., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. Калькулятор расчета мультипараметрических показателей для дооперационного стадирования рака предстательной железы. Свидетельство на программу ЭВМ. № 2017616515 от 08.06.2017. [Skachkova T.E., Sergeeva N.S., Alekseev B.Ya., Kaprin A.D. Calculator for calculating multiparameter indicators for pre-operative staging of prostate cancer. The certificate on the computer program. № 2017616515 dated 06.06.2017. (In Russ.)].
5. TNM. Классификация злокачественных опухолей. Под ред. Л.Х. Собина, М.К. Господаровича, К. Виттекинда. М.: Логосфера, 2011. 304 с. [TNM. Classification of malignant tumors. Ed.: L.Kh. Sobin, M.K. Gospodarovich, K. Wittekind. Moscow: Logosphaera, 2011. 304 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.С. Сергеева: идея и разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание отдельных подглав текста рукописи;
Т.Е. Скачкова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, статистический и математический анализ данных, создание базы данных;
Н.В. Маршутина: обзор публикаций по теме статьи, написание отдельных глав текста рукописи, подготовка рукописи для публикации;
К.М. Нюшко: обзор публикаций по теме статьи, сбор клинических данных для исследования, анализ клинических данных исследования, написание отдельных подглав текста рукописи;
И.М. Шевчук: сбор клинических данных для исследования, анализ клинических данных исследования;
М.Р. Назиров: получение данных по лабораторному этапу исследования, анализ полученных данных;
С.А. Пирогов, В.Г. Гитис: математическая обработка полученных клинко-лабораторных данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
Е.Ф. Юрков: математическая обработка полученных клинко-лабораторных данных, анализ полученных данных;
Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн: идея и разработка дизайна исследования, научное редактирование текста.

Authors' contributions

N.S. Sergeeva: idea and developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, writing individual sub-chapters text article;
T.E. Skachkova: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, statistical and mathematical data analysis, database creation;
N.V. Marshutina: reviewing of publications of the article's theme, writing individual chapters of the article, manuscript preparation for publication;
K.M. Nushko: reviewing of publications of the article's theme, collection of clinical data for research, analysis of clinical research data, writing individual sub-chapters text article;

I.M. Shevchuk: collection of clinical data for research, analysis of clinical research data;
M.R. Nazirov: obtaining data on the laboratory stage of the study, analysis of the obtained data;
S.A. Pirogov, V.G. Gitis: mathematical processing of the obtained clinical laboratory data, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
E.F. Yurkov: mathematical processing of the obtained clinical laboratory data, analysis of the obtained data;
B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin: idea and developing the research design, scientific editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.С. Сергеева/N.S. Sergeeva: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>
Т.Е. Скачкова/T.E. Skachkova: <https://orcid.org/0000-0002-1786-6244>
Н.В. Маршутина/N.V. Marshutina: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>
К.М. Нюшко/K.M. Nushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
И.М. Шевчук/I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>
М.Р. Назиров/M.R. Nazirov: <https://orcid.org/0000-0001-9720-9406>
С.А. Пирогов/S.A. Pirogov: <https://orcid.org/0000-0002-3522-2020>
Е.Ф. Юрков/E.F. Yurkov: <https://orcid.org/0000-0001-8932-560X>
В.Г. Гитис/V.G. Gitis: <https://orcid.org/0000-0003-1123-6433>
Б.Я. Алексеев/B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-1353-2271>
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.